

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Manrico Paulitschke et al.
Serial No: Art Unit:
Filing Date:
Title: CARDIOVASCULAR PROSTHESES WITH A STABLE
ENDOTHELIAL CELL SURFACE
Examiner:

Priority Application: Germany, No.: 198 60 286.3
Priority Filing Date: 21 December 1998

PCT Application no: PCT/DE99/04102
PCT Application filing date: 17 December 1999

June 19, 2001 Attorney's Docket No.: WEH205

CLAIM OF PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Sir:

Pursuant to Title 35, United States Code, Section 119 (1952), the undersigned hereby claims the benefit of the filing date of a prior foreign patent application forming a basis of the PCT application viz.:

This Page Blank (uspto)

Country: Germany
Application No.: 198 60 286.3
Date of Filing: 21 December 1998

In support of this claim, a certified copy of the aforementioned foreign patent application is believed to have been submitted by the World Intellectual Property Organization and should have been received by the United States Patent and Trademark Office prior to the expiration of 20 months from the first priority date of the application.

Respectfully submitted,

Manrico Paulitschke et al.

By: 

Robert J. Ferb, their attorney
13 Forest Drive, Warren, N.J. 07059
Tel.: (908)526-1717; Reg.No. 29536
Attorney's Docket No.: WEH205

*%optn:pctnat:2(WEH205PC(June 19, 2001(tm

This Page Blank (uspto)

This Page Blank (uspto)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 21 FEB 2000

WIPO PCT

BescheinigungDE 99 / 4102
EJU

Die Cell-Lining Gesellschaft für Zellkultivierung mbH in Berlin/Deutschland hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten
Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche
von Gefäßprothesen"

am 21. Dezember 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
A 61 L 33/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 7. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Hiebinger

an: 198 60 286.3



Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen

Die Erfindung bezieht sich auf ein neuartiges Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen unter permanentem Einwirken von Scherstreß auf die Endothelzellen.

Verfahren zur innenseitigen Auskleidung von Gefäßprothesen mit Endothelzellen sind bekannt, wobei das Erreichen eines konfluenten Endothelzellmonolayers durch Wachstum der Zellen unter statischen Bedingungen nach initialer subkonfluenter Besiedlung oder durch eine konfluente Besiedlung erfolgt, dabei kann die Besiedlung sowohl unter permanenter oder schrittweiser Rotation als auch statisch erfolgen.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren darzustellen, welches die Anpassung der Endothelzellen an einen im Blutgefäßsystem lokal am Implantationsort vorhandenen hämodynamischen Scherstreß, welcher direkten Einfluß auf Struktur und Funktion der Endothelzellen besitzt, bereits während ihres Wachstums zur Erreichung eines konfluenten Endothelzellmonolayers bewirkt.

Zur Lösung dieser Aufgabe ist ein Verfahren entsprechend dem kennzeichnenden Teil des Patentanspruches 1 ausgewiesen.

Die Erfindung hat den Vorteil, daß während der Ausbildung des konfluenten Endothelzellmonolayers die Zellpopulation bereits an Wandschubspannungen, wie sie in vivo zu beobachten sind, adaptiert wird, mit der Folge einer stabilen Haftung der Zellen auf der innenseitigen Prothesenoberfläche, welche für die langfristige strukturelle und funktionelle Wirksamkeit des Endothelzellmonolayers als Grenzschicht zwischen Prothesenoberfläche und dem strömenden Blut von entscheidender Bedeutung ist und damit eine neuartige Protheseninnenoberfläche erreicht wird, die vergleichbar mit der in vivo Auskleidung von Blutgefäßen ist, und daraus folgend eine deutliche Reduzierung des Gerinnungsrisikos im Vergleich zu unbeschichteten oder nicht konfluent mit Endothelzellen ausgekleideten Gefäßprothesen erreicht wird. Die Erfindung gestattet u.a. eine Adaption der Zellen an verschiedene Wandschubspannungen unter Berücksichtigung der später im Implantat lokal auftretenden Scherkräfte in Abhängigkeit vom Implantationsort bereits vor der Implantation der Gefäßprothese in den Blutkreislauf.

Die Besiedlung der innenseitigen Prothesenoberfläche sowie die Ausbildung eines konfluenten Endothelzellmonolayers erfolgen mittels eines Perfusionskreislaufs, bestehend aus einem inneren Perfusionskreislauf zur Durchströmung des Protheseninnenraums längs der Prothesenhauptachse im Inneren einer Perfusionskammer, wobei die Gefäßprothese

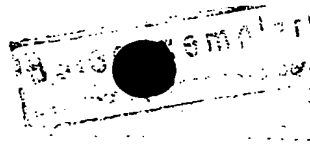
mittels Adapter im Innenraum der Perfusionskammer befestigt und ausgerichtet wird und somit selbst den inneren Perfusionskreislauf bildet, sowie einem äußeren Perfusionskreislauf zur äußeren Umströmung der Gefäßprothese in derselben Perfusionskammer, welche nach außen hin für beide Kreisläufe Verbindungen zu einer 5 Pumpeinrichtung sowie den Medienreservoirs, welche auch als Druckausgleichsbehälter fungieren, aufweist.

Ausführungsbeispiel

Eine Polytetrafluorethylen Bypass-Prothese (Fig 1: 1) mit einem Durchmesser von 4 10 mm wird mit Hilfe der Adapter (Fig 1: 3,3') am Innenraum der Perfusionskammer (Fig1: 2) befestigt und somit mit dem inneren Perfusionskreislauf (Fig 1: 5) verbunden. Die Strömung (0 - 1500 ml/h Endothelzellkulturmedium) wird über eine Peristaltikpumpe (Fig 1: 7) hergestellt. Über die Schlauchanschlüsse (Fig 1: 4,4') an den Seiten der Perfusionskammer wird mit Silikonschläuchen der äußere Perfusionskreislauf (Fig 1: 5') 15 hergestellt. Die beiden Perfusionskreisläufe (Fig 1: 5,5') verfügen jeweils über ein Reservoir (Fig 1: 6,6'), das Endothelzellkulturmedium enthält und gleichzeitig als Druckausgleichsbehälter dient.

Die Peristaltikpumpe (Fig1: 7) wird über Computer so gesteuert, daß die Scherkräfte in der Prothese über einen Zeitraum von 24h von 0,01 bis 5 dyn/cm² ansteigt. Danach 20 bleiben die Strömungsbedingungen bis zum Tag der Operation konstant.

Anschließend wird die Kammer in steriler Umgebung geöffnet und die konfluent mit Zellen beschichtete Prothese kann implantiert werden.



Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen

Patentansprüche:

5

1. Verfahren zur Ausbildung eines konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die initiale subkonfluente Besiedlung der innenseitigen Prothesenoberfläche als auch das Wachstum der Endothelzellen zu einem konfluenten Monolayer unter dem Einfluß von
10 ansteigenden Scherkräften erfolgt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die ansteigenden Scherkräfte mittels einer programmgesteuerten Peristaltikpumpe erzeugt werden (Fig 1).
- 15 3. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mathematische Größe und der Endwert der Scherkräfte entsprechend den Erfordernissen des Implantationsorts frei und zeitvariabel über eine Programmsteuerung gewählt werden können, und damit sowohl die Ausbildung arterieller als auch venöser Gefäßprothesen entsprechend der unterschiedlichen, in vivo auftretenden Wandschubspannungen und die
20 Anpassung an pulsatile Strömungsbedingungen ermöglicht.
4. Verfahren gemäß Patentanspruch 1 mittels eines Perfusionskreislafs, bestehend aus einem inneren Perfusionskreislauf (5) zur Durchströmung des Protheseninnenraums längs der Prothesenhauptachse im Inneren der Kammer (2), wobei die Gefäßprothese (1) mittels
25 Adapter (3,3') im Innenraum befestigt wird und somit selbst den inneren Perfusionskreislauf (4) bildet, sowie einem äußeren Perfusionskreislauf (5') zur äußeren Umströmung der Gefäßprothese (1) in derselben Kammer (2), welche nach außen hin für beide Kreisläufe (5,5') Verbindungen zu einer Pumpeinrichtung (7) sowie den Medienreservoirs (6,6'), welches auch als Druckausgleichsbehälter fungiert, aufweist.
- 30 5. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der äußere Perfusionskreislauf (5') im Gleich- oder Gegenstrom zum inneren Perfusionskreislauf (5) als auch statisch betrieben werden kann.
- 35 6. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß beide

Perfusionskreisläufe (5,5') nicht in einem geschlossenen System arbeiten, sondern von einem Medienreservoir (6) in ein anderes Medienreservoir (6') führen, das das die Prothese bereits durchströmte Medium auffängt, wie in Abbildung 2 dargestellt.

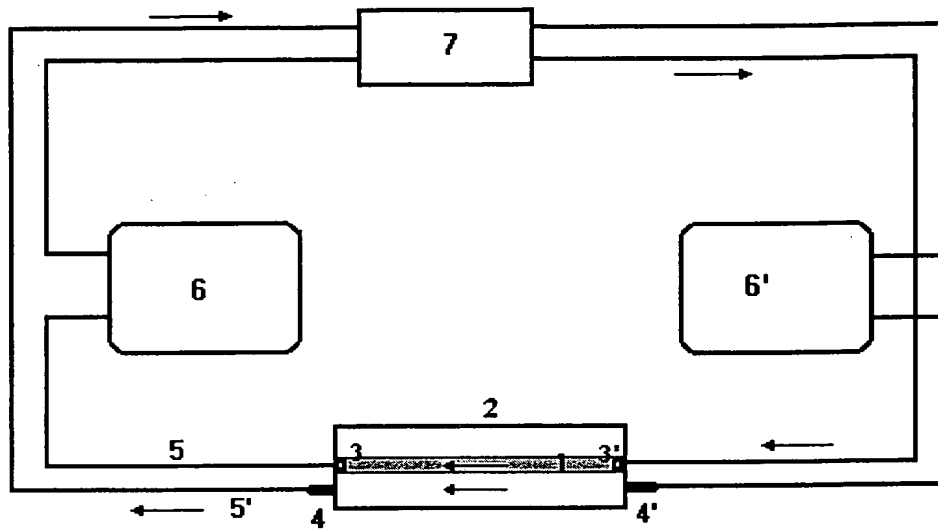
- 5 7. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mathematische Größe der auftretenden Scherkräfte durch Variation der Pumpleistung als auch durch Variation der Größe des Querschnittes der verwendeten Pumpschläuche oder anderer Verbindungselemente außerhalb der Kammer als auch durch die geometrische Form und Ausführung der Kammer selbst eingestellt werden kann.
- 10 8. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausführung der Adapter (3,3') zur Befestigung der Gefäßprothese (1) als Olive, Kegel mit Spannvorrichtung oder als Spreizelement möglich ist.
- 15 9. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Abschlußteil mit dem Adapter (3 oder 3') der Kammer (1) so ausgebildet wird, daß es eine variable Länge der einzuspannenden Gefäßprothese ermöglicht.
- 20 10. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mathematische Größe der ansteigenden Scherkräfte variabel und zeitlich unabhängig gewählt werden kann.
- 25 11. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß innerer und äußerer Perfusionskreislauf verschiedene oder ein und dasselbe Medienreservoir (6,6') besitzen.
12. Verfahren gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Prothese sich im Medienreservoir selbst befindet und dieses den äußeren Perfusionskreislauf darstellt.
- 30 13. Verfahren gemäß Patentanspruch 1 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Medienreservoirs (Fig 1, Fig 2) aus expandierbaren Blutbeuteln (Material: PVC oder EVAM) bestehen.

Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen

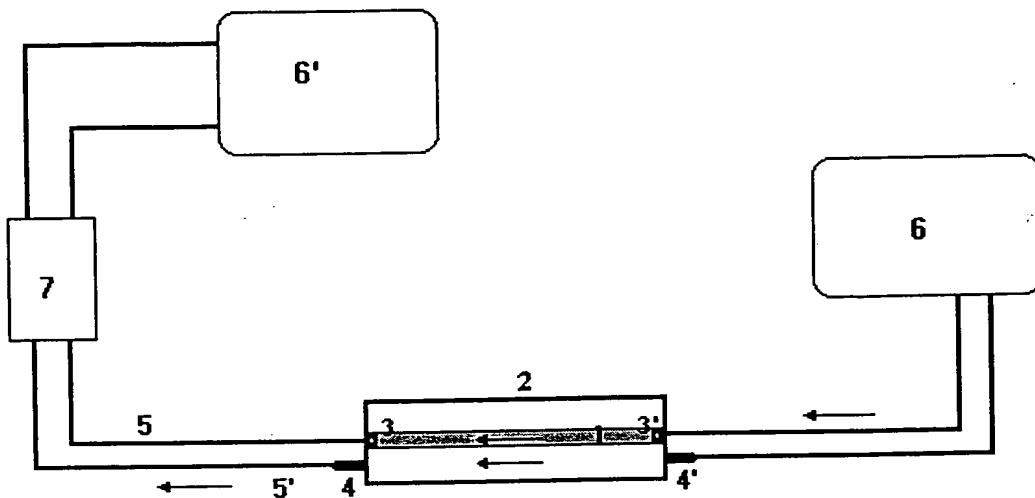
Zusammenfassung

5

- Die Erfindung bezieht sich auf ein neuartiges Verfahren zur Ausbildung eines stabilen konfluenten Endothelzellmonolayers auf der innenseitigen Oberfläche von Gefäßprothesen, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die initiale Besiedlung der innenseitigen Prothesenoberfläche als auch das Wachstum der Endothelzellen zu einem
- 10 konfluenten Monolayer unter Einfluß von Scherstreß erfolgen, welcher in zwei Etappen erzeugt wird, der anfangs in der Besiedlungsphase zur Erzeugung eines subkonfluenten Endothelzellmonolayer durch die axiale Rotation der Kulturkammer sowie anschließend durch die Durchströmung des Protheseninnenraums längs der Prothesenhauptachse erzeugt wird und damit in vitro im Innern der Prothese Bedingungen geschaffen werden,
- 15 die vergleichbar mit der in vivo Situation sind, und daraus folgend eine konfluente Endothelzellschicht mit hoher Qualität gebildet wird. Damit wird eine deutliche Reduzierung des Gerinnungsrisikos im Vergleich zu unbeschichteten oder nicht konfluent mit Endothelzellen ausgekleideten Gefäßprothesen erreicht.

Figur 1

- 1 - Gefäßprothese
- 2 - Kammer
- 3,3' - Adapter
- 4,4' - Schlauchanschluß
- 5 - innerer Kreislauf
- 5' - äußerer Kreislauf
- 6,6' - Medienreservoir
- 7 - Pumpe



Figur 2

- 1 - Gefäßprothese
- 2 - Kammer
- 3,3' - Adapter
- 4,4' - Schlauchanschluß
- 5 - innerer Kreislauf
- 5' - äußerer Kreislauf
- 6,6' - Medienreservoir
- 7 - Pumpe